

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

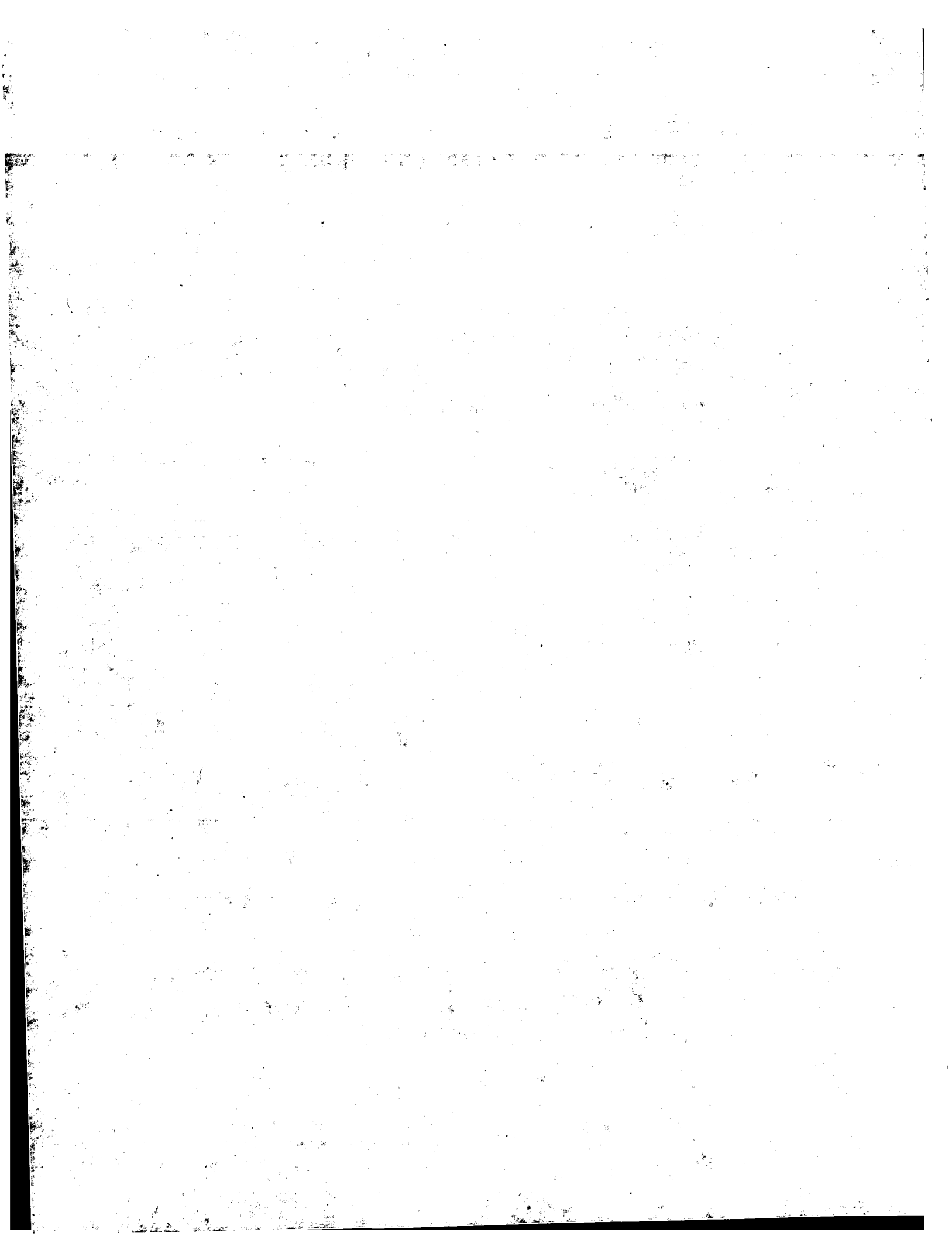
Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**





EP0562497

Bibli

Desc

Claims

Page 1



## 1 alpha-hydroxy vitamins D7 and D4' processes for the preparation thereof and pharmaceutical compositions.

Patent Number: ☐ EP0562497

Publication date: 1993-09-29

Inventor(s): TACHIBANA YOJI (JP); YOKOYAMA SHINJI (JP); TEJIMA TSUYOSHI (JP); OKAMOTO YASUSHI (JP); HONGYO TAKAYUKI (JP)

Applicant(s): NISSHIN FLOUR MILLING CO (JP)

Requested Patent: ☐ JP5320127

Application Number: EP19930104592 19930320

Priority Number (s): JP19920071007 19920327; JP19920347480 19921228

IPC Classification: A61K31/59; C07C401/00; C07J9/00; C07J71/00

EC Classification: C07C401/00, C07J9/00, C07J71/00C1

Equivalents:

Cited patent(s): EP0390097; WO9205130

### Abstract

Disclosed are new 1 alpha -hydroxy vitamin D7 of formula (I) and 1 alpha -hydroxy vitamin D4 of formula (II) which are useful as active ingredients of pharmaceutical compositions for the treatment of osteoporosis. Those new compounds are synthesized starting from (22E)-5 alpha ,8 alpha -(4-phenyl-1,2-urazolo)-6,22-ergostadien-3 beta -ol 3 beta -tert-butyl-dimethylsilyl ether and through ten process steps.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平5-320127

(43) 公開日 平成5年(1993)12月3日

(51) Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 C 401/00		8619-4H		
A 6 1 K 31/59	A B J			
	A D F	9360-4C		

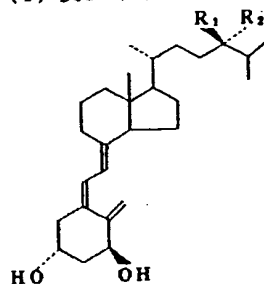
審査請求 未請求 請求項の数2 (全 15 頁)

(21) 出願番号	特願平4-347480	(71) 出願人	000226998 日清製粉株式会社 東京都中央区日本橋小網町19番12号
(22) 出願日	平成4年(1992)12月28日	(72) 発明者	橘 陽二 埼玉県川越市笠幡5024番地742
(31) 優先権主張番号	特願平4-71007	(72) 発明者	横山 信二 埼玉県入間郡大井町緑ヶ丘2丁目23番16号
(32) 優先日	平4(1992)3月27日	(72) 発明者	手島 剛 埼玉県入間郡大井町緑ヶ丘2丁目23番16号
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(72) 発明者	岡本 保 東京都練馬区石神井台3丁目3番3号
		(72) 発明者	本行 孝幸 埼玉県入間郡大井町緑ヶ丘2丁目23番16号
		(74) 代理人	弁理士 高木 千嘉 (外2名)

(54) 【発明の名称】 活性型ビタミンD誘導体

(57) 【要約】

【目的】 本発明は次の式 (I) 及び (II)



\* 【化1】

(I) : R<sub>1</sub>=Me, R<sub>2</sub>=H(II) : R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=Me

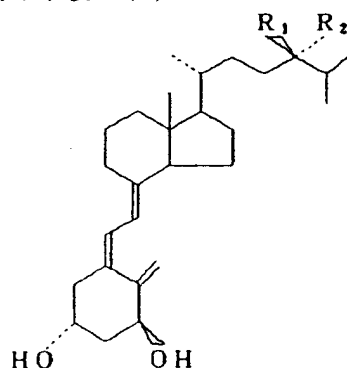
で示される新規な1 $\alpha$ -ヒドロキシビタミンD<sub>7</sub>及び1 $\alpha$ -ヒドロキシビタミンD<sub>4</sub>に関する。

【構成】 本化合物は(22E)-5,7,22-エルゴスタトリエン-3 $\beta$ -オール of the 5,7-ジエン部が4-

フェニル-1,2,4-トリアゾリン-3,5-ジオンで保護された化合物を出発原料とし、いくつかの反応工程を経て得られるもので、骨粗しょう症の治療薬としての有用性が期待される。

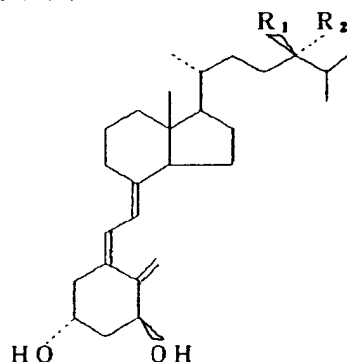
【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(I)及び(II)



で示される活性型ビタミンD誘導体。

【請求項2】 式(I)及び(II)



で示される活性型ビタミンD誘導体の1つまたは両者を有効成分として含有する骨粗しょう症治療薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は優れた骨量改善作用を有する新規化合物である1 $\alpha$ -ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>((24R)-22,23-ジヒドロ-1 $\alpha$ -ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>)及び1 $\alpha$ -ヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>((24S)-22,23-ジヒドロ-1 $\alpha$ -ヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>)、それらの製造方法並びにそれらの1つまたは両者を有効成分として含有する骨粗しょう症治療薬に関する。

【0002】

【従来の技術】天然のビタミンD誘導ホルモンである1 $\alpha$ ,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>及び合成アナログで

\*【化1】

\*

(I) : R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>=H(II) : R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub>

※【化2】

※

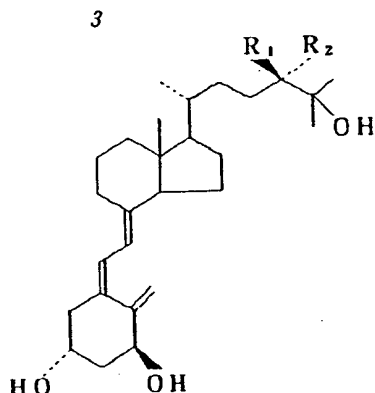
(I) : R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>=H(II) : R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub>

ある1 $\alpha$ -ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>はいずれもカルシウムの腸内吸収及び骨からのカルシウムの流通及び骨の石灰化の有効な促進物として知られ、生体内において高い活性を発現し、現在これらの活性型ビタミンD<sub>3</sub>は骨粗しょう症の治療薬として利用されている。しかしこのような化合物を過剰に摂取するとその強力な生物活性のために高カルシウム血症などの副作用をひき起こす場合がある。

【0003】現在、活性型ビタミンD<sub>3</sub>と同程度又はそれ以上の骨量改善作用を有し、かつ副作用及び毒性のより低い活性型ビタミンD誘導体の合成研究が活発に行われている。本発明者らも種々の活性型ビタミンD誘導体を合成し、その生理活性を調べてきた。

【0004】その結果、次式(A)又は(B)

【化3】

(A) :  $R_1 = \text{Me}$ ,  $R_2 = \text{H}$ (B) :  $R_1 = \text{H}$ ,  $R_2 = \text{Me}$ 

で示される (24R)-及び (24S)-22,23-ジヒドロ-1 $\alpha$ ,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>が毒性が低く、なおかつ活性型ビタミンD<sub>3</sub>と同程度の骨量改善作用を有することを見出した (Biochim. Biophys. Acta., 1091, 188(1991)参照)。そしてこの化合物の類縁体も同様の作用を有することが期待できるものの、その17位における側鎖が修飾をうけた化合物はその合成の困難性及び複雑性から、上記した式 (A) 又は式 (B) の化合物における25-位のヒドロキシル基が水素で置換されている化合物、すなわち1 $\alpha$ -ヒドロキシビタミンD<sub>7</sub>及び1 $\alpha$ -ヒドロキシビタミンD<sub>4</sub>はこれまでに知られていない。

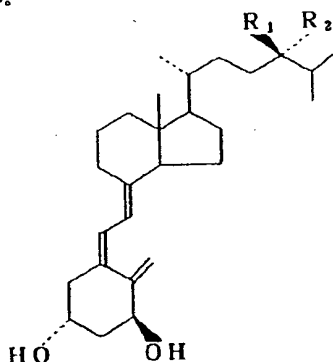
## \* 【0005】

【発明が解決しようとする課題】従って、かかる文献未載の新規化合物であって、既知のビタミンD活性を有する化合物と比較して副作用が少なく、しかも従来の活性型ビタミンD誘導体よりも骨量改善作用の高い骨粗しょう症治療に有用な活性型ビタミンD化合物の解明と、その合成方法の開発とが求められている。

## 【0006】

20 【課題を解決するための手段】上記した課題を解決するために本発明者らは鋭意研究した結果、次の式 (I) 及び (II)

\* 【化4】

(I) :  $R_1 = \text{Me}$ ,  $R_2 = \text{H}$ (II) :  $R_1 = \text{H}$ ,  $R_2 = \text{Me}$ 

で示される1 $\alpha$ -ヒドロキシビタミンD<sub>7</sub>及び1 $\alpha$ -ヒドロキシビタミンD<sub>4</sub>が従来の活性型ビタミンD誘導体と比較して副作用が少なくかつ優れた骨量改善作用を有すること、並びに優れた分化誘導作用を有することを見出し本発明を完成するに至った。

【0007】すなわち、本発明は上記した式 (I) 及び式 (II) で示される新規化合物である1 $\alpha$ -ヒドロキシビタミンD<sub>7</sub>及び1 $\alpha$ -ヒドロキシビタミンD<sub>4</sub>に関する。

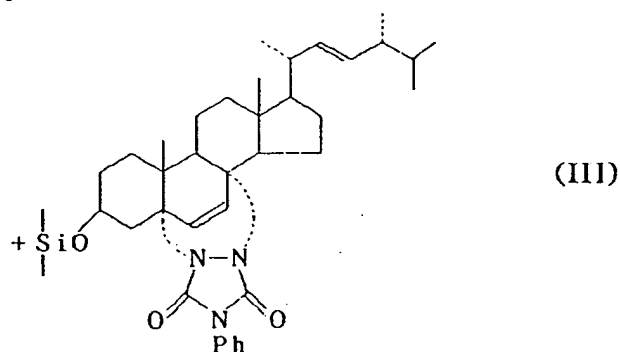
【0008】また本発明は、上記した式 (I) 及び式 (II) で示される1 $\alpha$ -ヒドロキシビタミンD<sub>7</sub>及び1

$\alpha$ -ヒドロキシビタミンD<sub>4</sub>の製造方法にも関する。

【0009】更にまた本発明は、上記した式 (I) 及び式 (II) で示される1 $\alpha$ -ヒドロキシビタミンD<sub>7</sub>及び1 $\alpha$ -ヒドロキシビタミンD<sub>4</sub>の1つまたは両者を有効成分として含有する骨粗しょう症治療薬にも関する。

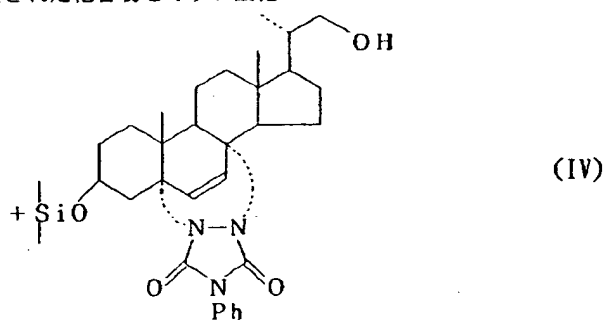
40 【0010】本発明の式 (I) 及び式 (II) で示される1 $\alpha$ -ヒドロキシビタミンD<sub>7</sub>及び1 $\alpha$ -ヒドロキシビタミンD<sub>4</sub>は次の反応工程を経て得ることができる。

【0011】すなわち、本発明によれば、式 (III) 【化5】



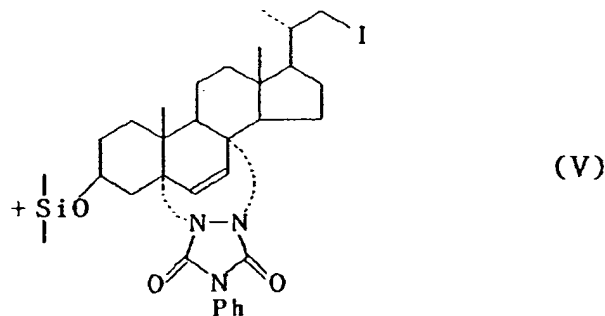
で示される(22E)-5,7,22-エルゴスタトリエン-3β-オールの5,7-ジエン部が4-フェニル-1,2,4-トリアゾリン-3,5-ジオン(以下「PTAD」と略称する)で保護された化合物をオゾン酸化\*

\*し、次いで得られた22位のアルデヒドをNaBH<sub>4</sub>で還元して式(IV)  
【化6】



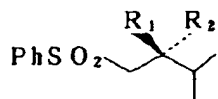
で示される22-アルコール化合物とし、次にこの化合物(IV)をトシル化し、ヨウ化ナトリウムで処理して得※

※られた式(V)  
【化7】



で示される22-ヨード化合物[Y. Tachibana, Bull. Chem. Soc. Jpn., 62, 3132(1989年)参照]をBULL等を用いた塩基性条件下で式(VI)又は(VII)

★【0012】  
【化8】



(VI) : R<sub>1</sub>=Me, R<sub>2</sub>=H

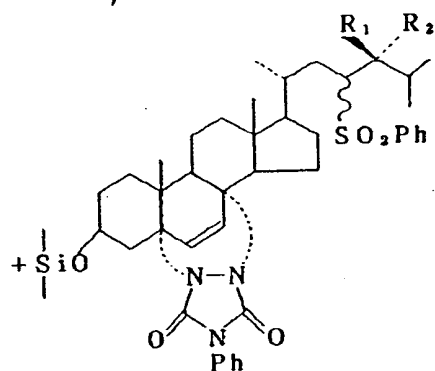
(VII) : R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=Me

で示されるスルホン誘導体と縮合して式(VIII)又は(IX)

【化9】

(5)

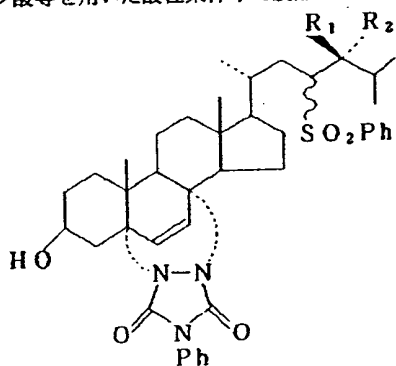
8

(VIII) : R<sub>1</sub>=Me, R<sub>2</sub>=H(IX) : R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=Me

で示される化合物とし、次にこの化合物の3β位のヒドロキシ基の保護基のtert-ブチルジメチルシリル基をp-トルエンスルホン酸等を用いた酸性条件下で脱離して\*

\*式(X)又は(XI)

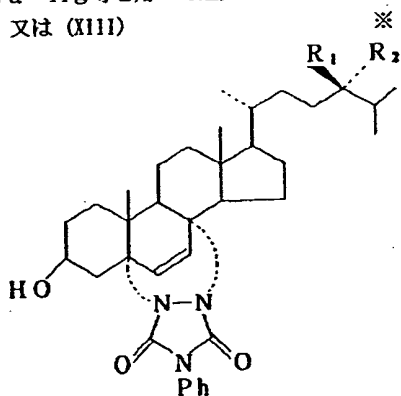
【化10】

(X) : R<sub>1</sub>=Me, R<sub>2</sub>=H(XI) : R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=Me

で示されるジオール化合物とし、次に23位のフェニルスルホニル基をNa-Hg等を用いて還元的に除去して得られた式(XII)又は(XIII)

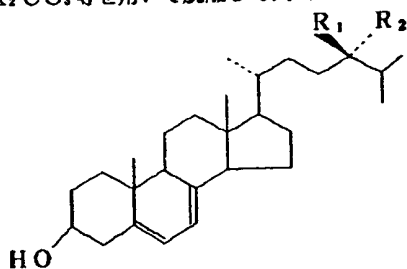
※【0013】

【化11】

(XII) : R<sub>1</sub>=Me, R<sub>2</sub>=H(XIII) : R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=Me

で示される化合物の5,7-ジエン保護基をLiAlH<sub>4</sub> 40★又は(XV)又はMe<sub>2</sub>SO-K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>等を用いて脱離して式(XIV)★

【化12】

(XIV) : R<sub>1</sub>=Me, R<sub>2</sub>=H(XV) : R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=Me

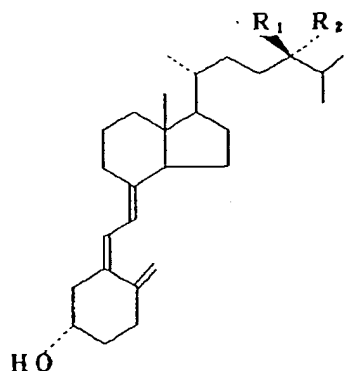
で示される5,7-ジエン化合物とし、次にこの化合物 50 を高圧水銀灯による光照射、引続く熱異性化に付して式



(XVI) 又は (XVII)  
【0014】

\* 【化13】

\*

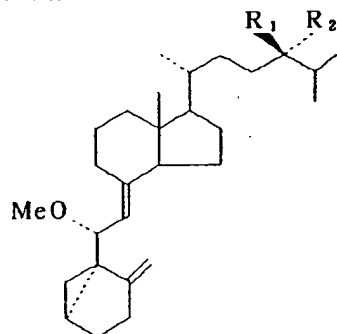


(XVI) :  $R_1 = \text{Me}$ ,  $R_2 = \text{H}$

(XVII) :  $R_1 = \text{H}$ ,  $R_2 = \text{Me}$

で示されるビタミンD誘導体とし、次にこの化合物をト  
シル化し、塩基性条件、例えば重そうの存在下でメタノ※

※—ル処理して得られた式 (XVIII) 又は (XIX)  
【化14】



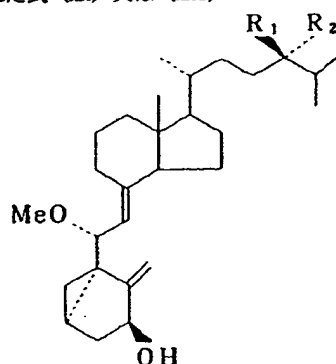
(XVIII) :  $R_1 = \text{Me}$ ,  $R_2 = \text{H}$

(XIX) :  $R_1 = \text{H}$ ,  $R_2 = \text{Me}$

で示されるシクロビタミンD化合物を  $\text{SeO}_2$ - $t$ -B  
uOOHを用いてこの化合物の1 $\alpha$ 位を選択的にヒドロ  
キシ化し、得られた式 (XX) 又は (XXI)

★ 【0015】  
【化15】

★

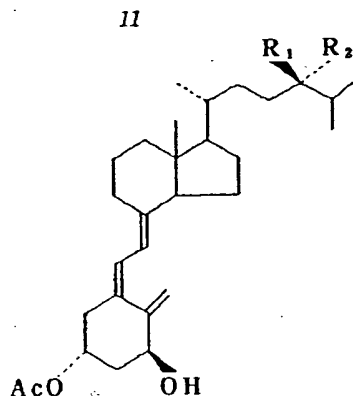


(XX) :  $R_1 = \text{Me}$ ,  $R_2 = \text{H}$

(XXI) :  $R_1 = \text{H}$ ,  $R_2 = \text{Me}$

で示される化合物を酢酸で処理して式 (XXII) 又は (XX  
III)

【化16】

(XXII) :  $R_1 = \text{Me}, R_2 = \text{H}$ (XXIII) :  $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{Me}$ 

で示される3 $\beta$ -アセチル化合物とし、次にこの化合物を加水分解して本発明の上記式(I)又は(II)の1 $\alpha$ -ヒドロキシピタミンD<sub>7</sub>及び1 $\alpha$ -ヒドロキシピタミンD<sub>4</sub>が得られる。

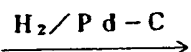
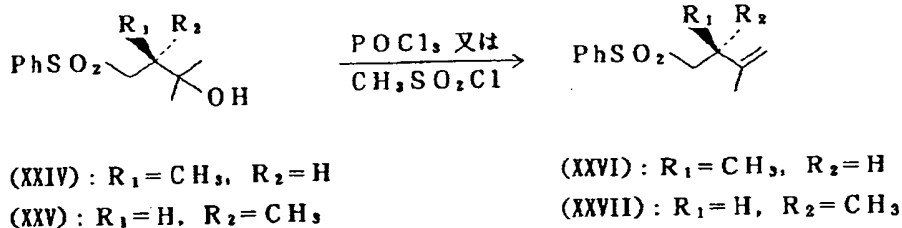
【0016】上記反応工程における式(III)の5,7-ジエン部が4-フェニル-1,2,4-トリアゾリン-3,5-ジオンで保護された(22E)-5,7,22-エルゴスタトリエン-3 $\beta$ -オール<sub>3</sub>の3 $\beta$ 位のヒドロキシル基の保護基のt-ブチルジメチルシリル基は、他の慣用のヒドロキシル基の保護基、例えばトリメチルシリル基、アセチル基などで置き換えることができる。

\*【0017】本発明で使用する式(VI)又は(VII)で示されるスルホン誘導体は、次の反応スキームIで示されるように式(XXIV)又は(XXV)で示されるスルホン誘導体を、塩基性条件下にオキシ塩化リン又はメタンスルホンクロライドと処理して式(XXVI)又は(XXVII)で示されるオレフィン誘導体とし、これを接触的に還元することによって容易に得ることができる(特願平4-29327号参照)。

【0018】

【化17】

## 反応スキームI



(VI) 又は (VII)

【0019】本発明の式(III)で示される22-エノド体を出発原料として式(I)又は(II)で示される本発明の化合物、1 $\alpha$ -ヒドロキシピタミンD<sub>7</sub>又は1 $\alpha$ -ヒドロキシピタミンD<sub>4</sub>を得るまでの合成経路を次の

反応スキームIIに例示する。

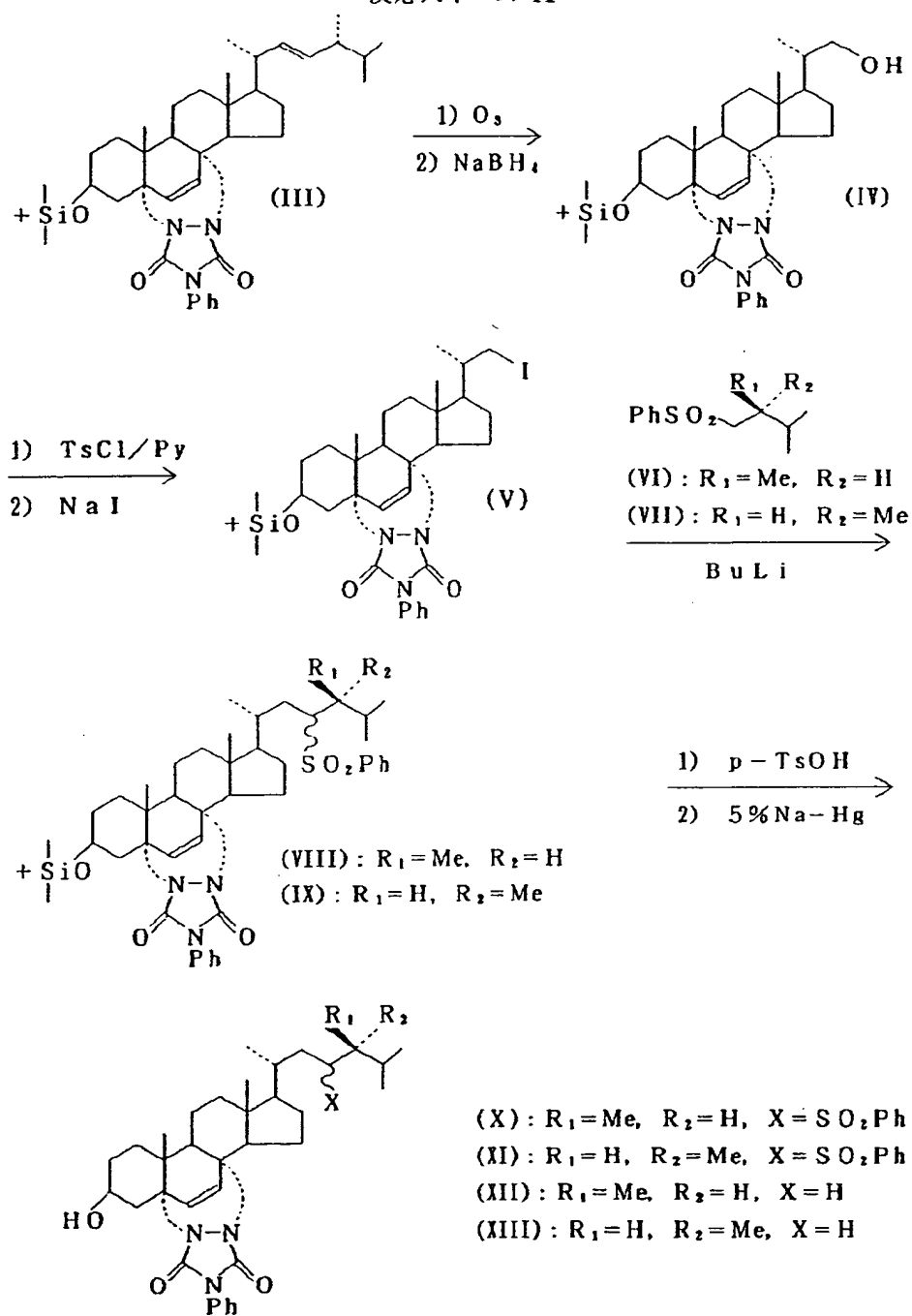
【0020】

【化18】

13

14

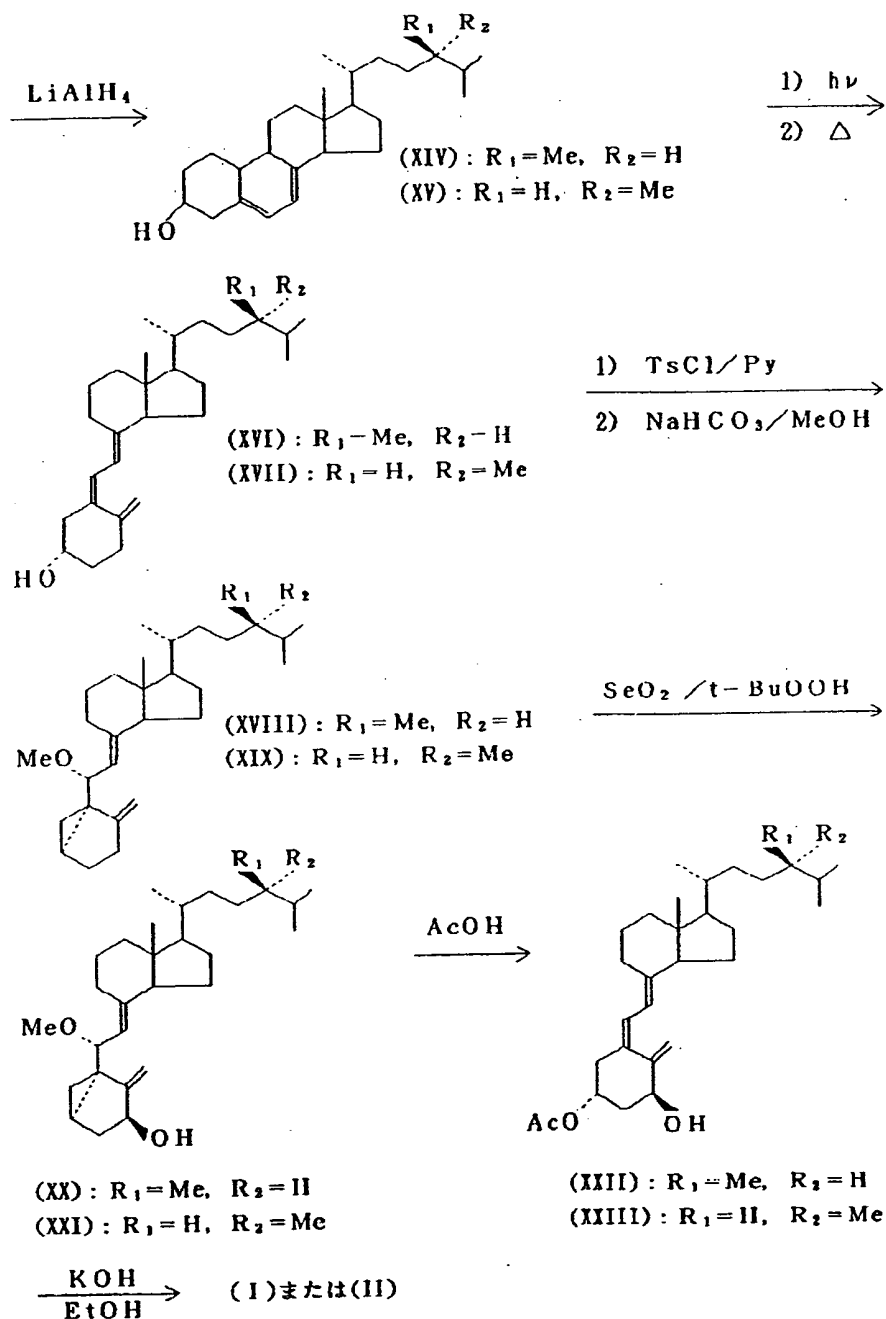
## 反応スキーム II



[0021]

[化19]

## スキームII 続き



【0022】本発明の化合物、すなわち1 $\alpha$ -ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>および1 $\alpha$ -ヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>は、下記の実施例に示されるように1 $\alpha$ -ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>と比較して血中カルシウム濃度上昇作用は弱くそして骨密度増加作用は強いという特徴を有する。このことから、本発明の化合物は高カルシウム血症などの副作用をひき起こすことなく使用し得る骨粗しょう症治療薬として有用なものである。

【0023】本発明の1 $\alpha$ -ヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>及

び1 $\alpha$ -ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>は固体状の組成物として経口投与可能である。この固体状の組成物の調製に当たっては、抗酸化剤及び生理学的に許容し得る賦形剤または固体状担体を混合し、公知の製剤化の方法で製剤とされる。

【0024】抗酸化剤としては、例えばアスコルビン酸、ブチル化ヒドロキシアニソールまたはヒドロキノンを挙げることができる。抗酸化剤は少なくとも痕跡量含有すべきことが好ましい。

【0025】生理学的に許容しうる賦形剤または固体状担体としては、例えば結合剤例えばゼラチン、ソルビール、トラガカント、アラビアゴム、CMCまたはポリビニルピロリドン、充填剤例えば乳糖、しょ糖、とうもろこし澱粉、磷酸カルシウムまたはシリカ、滑沢剤例えばステアリン酸マグネシウム、タルクまたはポリエチレングリコール、崩壊剤例えば馬鈴薯澱粉または許容しうる湿潤剤例えばラウリル硫酸ナトリウム、グリセリンモノステアレートなどが挙げられる。

【0026】本発明の組成物は、他の治療上有効な成分例えばカルシウム塩（例えば乳酸カルシウム、磷酸カルシウム、グルコン酸カルシウムまたは次亜磷酸カルシウム）および/またはその他の微量元素成分例えばマグネシウム、マンガン、鉄、銅、亜鉛および沃素の塩類および/または他のビタミン類例えばビタミンA、ビタミンB<sub>1</sub>、ビタミンB<sub>2</sub>、ニコチン酸アミド、パントテン酸またはその塩例えばカルシウム塩、ビタミンB<sub>6</sub>、ビタミンB<sub>12</sub>、葉酸、ビタミンCおよびビタミンEなどを含有していてもよい。

【0027】この組成物は任意の剤型例えば錠剤、コーティング錠剤、カプセル剤、ドラッグー、顆粒剤などの任意の形態をとることができ、またこれらの製剤は当技術分野において周知の方法によって調製することができる。

【0028】この製剤は、好ましくは単位投与形態のものとして製造されるが、各単位には0.1~30 μg、好ましくは0.5~5 μgの1α-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>または1α-ヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>化合物が含有されるものとして調製される。

【0029】更に本発明の化合物は液体状の組成物の形で製剤化することもできる。この液体状の組成物は結合的にまたは非経口的に投与することができる。

【0030】液体状の組成物の調製に当たっては、本発明の化合物を可食性の油状物質または吸収性の油状物質に溶解せしめることが行われる。この油状物質の具体例としては、大豆油、ナタネ油、コーン油、落花生油、アーモンド油、ココナッツ油、カカオ脂などの植物油、牛脂、魚肝油などの動物性油、中鎖長脂肪酸トリグリセリドなどの合成トリグリセリド、グリセリンモノステアレート、グリセリンモノオレート、グリセリンジオレート、グリセリンモノラウレート、グリセリンジラウレート、ポリソルベート80などの油状エステル物質が挙げられる。

【0031】これらの液体状の組成物についても固体状の組成物の調製の際に用いた種々の添加剤、賦形剤その他を混合することができる。

【0032】すなわち、この液体組成物においても本発明の化合物の保存寿命を増大するために、組成物中に抗酸化剤例えばアスコルビン酸、ブチル化ヒドロキシアニソールまたはヒドロキノン混入することが有利である

う。

【0033】またこの液体組成物は、他の治療上有効な成分例えばカルシウム塩（例えば乳酸カルシウム、磷酸カルシウム、グルコン酸カルシウムまたは次亜磷酸カルシウム）および/またはその他の微量元素成分例えばマグネシウム、マンガン、鉄、銅、亜鉛および沃素の塩類および/または他のビタミン類例えばビタミンA、ビタミンB<sub>1</sub>、ビタミンB<sub>2</sub>、ニコチン酸アミド、パントテン酸またはその塩例えばカルシウム塩、ビタミンB<sub>6</sub>、ビタミンB<sub>12</sub>、葉酸、ビタミンCおよびビタミンEなどを含有していてもよい。

【0034】この液体状の組成物は液体組成物のままで、またはソフトカプセルなどに封入した形態で投与することができる。ソフトカプセルなどの剤型に製剤化する場合には単位投与形態のものとして製剤化することができ、各単位には0.01~50 μg、好ましくは0.05~10 μgの1α-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>または1α-ヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>が含有されるものとして調製される。

【0035】このようにして得られた製剤は、成人の処置に対して1日当たり0.1~30 μgの薬量となるように投与される。

【0036】

【発明の効果】本発明の化合物を骨粗しょう症の治療に用いた場合、副作用がなくかつこれ迄に知られている活性型ビタミンD誘導体に比較してより高い骨量改善作用が期待される。

【0037】

【実施例】以下、本発明を実施例により詳しく説明するが、これらは本発明を限定するものではない。

【0038】実施例1

1α-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub> (I) の合成

(1) (24R)-5α,8α-(4-フェニル-1,2-ウラゾロ)-6-エルゴステン-3β-オール (XI)

(3S)-2,3-ジメチルブチルフェニルスルホン (V) 7.4 gを無水THF 50 mlに溶解後-20℃に冷却し1.65規定n-ブチルリチウム20 mlを滴下し1時間攪拌した。1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン 15 mlを加え、22-ヨード-5α,8α-(4-フェニル-1,2-ウラゾロ)-23,24-ジノル-6-コレン-3β-オール3-t-ブチルジメチルシリルエーテル (V) 18.2 gの無水THF溶液を滴下し室温で2時間反応させた。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液及び酢酸エチルを加え抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥後溶媒を留去し粗生成物 (VIII) 8.6 gを得た。これをメタノール-クロロホルム (5:3) 800 mlに溶解しp-トルエンスルホン酸一水和物0.5 gを加え室温で1時間攪拌した。炭酸カリウムを加え上清を濃縮し、水を加え酢酸エチルで抽出し溶媒を留去し

た。残留物をシリカゲルカラムで精製し23-フェニル  
スルホニル体(X) 18.7gを得た。23-フェニル  
スルホニル体18.7gをメタノール500mlに溶解  
し、リン酸水素二ナトリウム10g及び5%ナトリウム  
アマルガム100gを加え室温で撹拌した。17時間後  
遊離した水銀を除きメタノール溶液を濃縮し水及びクロ  
ロホルムを加え抽出し、クロロホルム層を濃縮した。残  
留物をシリカゲルカラムで精製し表題化合物(XII) 9.  
5gを得た。

【0039】NMR  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 0.76~0.81(9H, m), 0.84  
(3H, d, J=6.9Hz), 0.93(3H, d, J=6.8Hz), 0.96(3H,  
s), 2.33(1H, m), 2.50(1H, m), 3.16(1H, dd, J=13.6  
および3.9Hz), 4.44(1H, m), 6.23および6.40(2H, ABq,  
J=8.3Hz), 7.30~7.46(5H, m)。

【0040】(2) (24R)-5,7-エルゴスタ  
ジエン-3 $\beta$ -オール(XIV)

水素化リチウムアルミニウム2gを無水THF 120ml  
に懸濁し、(24R)-5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ -(4-フェニル-  
1,2-ウラゾ)-6-エルゴステン-3 $\beta$ -オール  
(XI) 9.5gと無水THF 120mlの混合物を滴下  
し、還流下2時間反応させた。過剰の水素化リチウムアル  
ミニウムを常法に従って分解後、THF層を分離し濃  
縮した。残留物をエタノールから再結晶を行い表題化合  
物(XIV) 5.7gを得た。

【0041】融点: 165°

NMR  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 0.62(3H, s), 0.78(3H, d, J=6.8Hz),  
0.80(3H, d, J=6.8Hz), 0.85(3H, d, J=6.9Hz), 0.93(3  
H, d, J=6.9Hz), 0.96(3H, s), 3.64(1H, m), 5.39(1H,  
m), 5.57(1H, m)

元素分析値 (C<sub>28</sub>H<sub>46</sub>Oとして)

実測値 C 84.40% H 11.69%

理論値 C 84.36% H 11.63%

【0042】(3) ビタミンD<sub>7</sub>(XVI)

(24R)-5,7-エルゴスタジエン-3 $\beta$ -オール  
(XIV) 5gをTHF 1リットルに溶解し、アルゴン気  
流下、水冷下に1.5%の硝酸カリウムをフィルター  
とし高圧水銀ランプ(ウシオUM-452)で1時間光  
照射を行った。反応液を濃縮しシリカゲルカラムでプレ  
ビタミンD<sub>7</sub> 1.5gと5,7-ジエン体2gを分離し  
た。回収した5,7-ジエン2gは同様に光照射を行っ  
た。プレビタミンD<sub>7</sub>はエタノール溶液とし窒素気流下  
2時間還流し溶媒を留去した。残留物はシリカゲルカ  
ラムで精製し表題化合物1.65gを得た。

【0043】NMR  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 0.54(3H, s), 0.77(3H,  
d, J=6.3Hz), 0.80(3H, d, J=6.9Hz), 0.85(3H, d, J=  
6.9Hz), 0.91(3H, d, J=5.9Hz), 2.57(1H, dd, J=12.7H  
zおよび3.5Hz), 2.82(1H, m), 3.95(1H, m), 4.82(1H,  
d, J=2.5Hz), 5.05(1H, s), 6.03および6.23(2H, ABq,  
J=11.2Hz)

【0044】(4) 1-ヒドロキシ-3,5-シクロ

ビタミンD<sub>7</sub>(XX)

ビタミンD<sub>7</sub>(XVI) 1.65gをピリジン50mlに溶解  
し塩化p-トルエンスルホニル5.0gを加えて17時  
間撹拌した。反応液を冷却し水を加え常法に従って処理  
し粗トシル体2.0gを得た。粗トシル体2.0gをメタ  
ノール100mlに溶解し炭酸水素ナトリウム9gを加え  
還流下5時間反応させた。メタノール留去し水を加え酢  
酸エチルで抽出し溶媒を留去した。残留物をシリカゲル  
カラムで精製し3,5-シクロビタミンD<sub>7</sub>(XVIII) 1.  
44gを得た。塩化メチレン45mlに二酸化セレン0.  
27g及び3.0M t-ブチルヒドロペルオキシドの  
2,2,4-トリメチルペンタン溶液2.7mlを加え1時  
間撹拌した。5℃でシクロ体1.44gの塩化メチレン  
溶液を加え、1時間撹拌し、10%水酸化ナトリウム水  
溶液50mlを加え反応を停止させ、塩化メチレン層を分  
離、乾燥し濃縮した。残留物をシリカゲルカラムで精製  
し表題化合物0.62gを得た。

【0045】NMR  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 0.53(3H, s), 0.77(3H,  
d, J=6.3Hz), 0.80(3H, d, J=6.9Hz), 0.85(3H, d, J=  
6.9Hz), 0.91(3H, d, J=6.4Hz), 2.26(1H, m), 2.64(1  
H, m), 3.26(3H, s), 4.19(1H, d, J=9.2Hz), 4.21(1H,  
br), 4.94(1H, d, J=9.3Hz), 5.17(1H, s), 5.24(1H,  
s)

【0046】(5) 1 $\alpha$ -ヒドロキシビタミンD<sub>7</sub> 3  
 $\beta$ -アセテート(XXII)

1-ヒドロキシ-3,5-シクロビタミンD<sub>7</sub>(XX) 0.  
62gを酢酸10mlに溶解し55°で15分間反応させ  
た。反応液を炭酸水素ナトリウム水に注ぎ酢酸エチルで  
抽出し溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムで精  
製し表題化合物0.27gを得た。このカラム精製で前  
流出物に1 $\beta$ -ヒドロキシビタミンD<sub>7</sub> 3 $\beta$ -アセテ  
ート50mg及び後流出物に1 $\alpha$ -ヒドロキシ-5,6-ト  
ランスビタミンD<sub>7</sub> 3 $\beta$ -アセテート100mgを分離す  
ることができた。

【0047】1 $\alpha$ -ヒドロキシビタミンD<sub>7</sub> 3 $\beta$ -アセ  
テート

NMR  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 0.54(3H, s), 0.77(3H, d, J=6.3Hz),  
0.80(3H, d, J=6.9Hz), 0.85(3H, d, J=6.9Hz), 0.91(3  
H, d, J=5.9Hz), 2.04(3H, s), 2.40(1H, dd, J=13.6Hz  
および6.3Hz), 2.59(1H, dd, J=13.7Hzおよび3.4Hz),  
2.81(1H, dd, J=12.2Hzおよび2.9Hz), 4.41(1H, br),  
5.02(1H, s), 5.19(1H, m), 5.34(1H, s), 6.02および6.  
34(2H, ABq, J=11.3Hz)

【0048】1 $\beta$ -ヒドロキシビタミンD<sub>7</sub> 3 $\beta$ -アセ  
テート

NMR  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 0.53(3H, s), 0.77(3H, d, J=6.3Hz),  
0.80(3H, d, J=6.9Hz), 0.85(3H, d, J=6.9Hz), 0.91(3  
H, d, J=6.3Hz), 2.06(3H, s), 2.60(1H, dd, J=12.7Hz  
および3.9Hz), 2.82(1H, m), 4.18(1H, br), 4.98(1H,  
m), 5.01(1H, s), 5.36(1H, s), 6.00および6.37(2H, A

Bq, J=11.2Hz)

【0049】1 $\alpha$ -ヒドロキシ-5,6-トランスビタ  
ミンD<sub>7</sub> 3 $\beta$ -アセテートNMR  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 0.55(3H, s), 0.78(3H, d, J=6.3Hz),  
0.81(3H, d, J=6.8Hz), 0.86(3H, d, J=6.3Hz), 0.92(3  
H, d, J=5.8Hz), 2.04(3H, s), 2.47(1H, dd, J=14.7Hz  
および6.9Hz), 2.59(1H, dd, J=11.7Hzおよび3.9Hz),  
2.85(1H, m), 4.49(1H, br), 4.99(1H, s), 5.13(1H,  
s), 5.25(1H, m), 5.81および6.57(2H, ABq, J=11.2Hz)【0050】(6) 1 $\alpha$ -ヒドロキシビタミンD<sub>7</sub> (I)1 $\alpha$ -ヒドロキシビタミンD<sub>7</sub> 3 $\beta$ -アセテート (XII  
I) 0.27gに10%エタノール性KOH 5mlを加え  
0.5時間撹拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽  
出し溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムで精製  
し表題化合物0.22gを得た。

【0051】融点174° (エーテル-ヘキサン)

〔 $\alpha$ 〕<sub>D</sub><sup>25</sup> +60.1° (c=0.1, EtOH)NMR  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 0.54(3H, s), 0.77(3H, d, J=6.3Hz),  
0.80(3H, d, J=6.3Hz), 0.85(3H, d, J=6.9Hz), 0.91(3  
H, d, J=6.4Hz), 2.31(1H, dd, J=13.2Hzおよび6.3Hz),  
2.59(1H, dd, J=13.7Hzおよび3.4Hz), 2.81(1H, dd, J  
=11.3Hzおよび3.0Hz), 4.23(1H, m), 4.43(1H, m), 5.0  
1(1H, s), 5.33(1H, s), 6.02および6.348(2H, ABq, J=  
11.2Hz)MS m/z (相対強度, %) 415(M<sup>+</sup>+1, 31), 414(M<sup>+</sup>, 10  
0), 396(52), 378(27), 296(12), 287(38), 269(26), 2  
51(24), 174(55)

【0052】実施例2

1 $\alpha$ -ヒドロキシビタミンD<sub>4</sub> (II) の合成(1) (24S)-5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ -(4-フェニル-1,  
2-ウラゾロ)-6-エルゴステン-3 $\beta$ -オール (XI  
II)(3R)-2,3-ジメチルブチルフェニルスルホン (V  
II) 13.0gを無水THF 50mlに溶解後-20℃に  
冷却し1.65規定n-ブチルリチウム25mlを滴下し  
1時間撹拌した。1,3-ジメチル-2-イミダゾリジ  
ノン22mlを加え、22-ヨード-5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ -(4-  
フェニル-1,2-ウラゾロ)-23,24-ジノル-6  
-コレン-3 $\beta$ -オール 3- $\alpha$ -ブチルジメチルシリ  
ルエーテル (V) 28.0gの無水THF溶液を滴下し  
室温で2時間反応させる。反応液に飽和塩化アンモニウム  
水溶液及び酢酸エチルを加え抽出し、有機層を飽和食  
塩水で洗浄、乾燥後溶媒を留去し粗生成物 (IX) 26.  
7gを得た。これをメタノール-クロロホルム (9:  
1) 1000mlに溶解しp-トルエンスルホン酸-水和  
物1.0gを加え室温で1時間撹拌した。炭酸カリウム  
を加えメタノールを濃縮し、水を加え酢酸エチルで抽出  
し溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムで精製し  
23-フェニルスルホニル体 (XI) 24.3gを得た。23-フェニルスルホニル体24.3gをメタノール5  
00mlに溶解し、リン酸水素ナトリウム12.0g及  
び5%ナトリウムアマルガム100gを加え室温で撹拌  
した。17時間後遊離した水銀を除きメタノール溶液を  
濃縮し水及びクロロホルムを加え抽出しクロロホルム層  
を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムで精製し表題化  
合物 (XIII) 7.63gを得た。【0053】NMR  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 0.76~0.82(9H, m), 0.85  
(3H, d, J=6.8Hz), 0.94(3H, d, J=6.4Hz), 0.97(3H,  
s), 2.34(1H, m), 2.51(1H, m), 3.17(1H, dd, J=13.7  
および4.9Hz), 4.46(1H, m), 6.24 および 6.41(2H, AB  
q, J=8.5Hz), 7.30~7.45(5H, m)【0054】(2) (24S)-5,7-エルゴスタ  
ジエン-3 $\beta$ -オール (XV)水素化リチウムアルミニウム1.6gを無水THF 10  
0mlに懸濁し、(24S)-5 $\alpha$ ,8 $\beta$ -(4-フェニ  
ル-1,2-ウラゾロ)-6-エルゴステン-3 $\beta$ -オ  
ール (XIII) 7.63gと無水THF 100mlの混合物  
を滴下し、還流下2時間反応させた。過剰の水素化リチ  
ウムアルミニウムを常法に従って分解後、THF層を分  
離し濃縮した。残留物をエタノールから再結晶を行い表  
題化合物 (XV) 3.74gを得た。

【0055】融点145°

NMR  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 0.62(3H, s), 0.78(3H, d, J=6.6Hz),  
0.79(3H, d, J=6.8Hz), 0.86(3H, d, J=6.8Hz), 0.93~  
0.96(6H, m), 3.63(1H, m), 5.38(1H, m), 5.57(1H, m)【0056】(3) ビタミンD<sub>4</sub> (XVII)(24S)-5,7-エルゴスタジエン-3 $\beta$ -オール  
(XV) 3.74gをTHF 1リットルに溶解し、アルゴ  
ン気流下、水冷下で1.5%の硝酸カリウムをフィルタ  
ーとし高圧水銀ランプ (ウシオUM-452) で90分  
光照射を行った。反応液を濃縮しシリカゲルカラムでプ  
レビタミンD<sub>4</sub> 0.98gと5,7-ジエン体0.78g  
を分離した。回収した5,7-ジエン0.78gは同様に  
光照射を行った。プレビタミンD<sub>4</sub> はエタノール溶液と  
し窒素気流下2時間還流し、エタノールを留去した。残  
留物はシリカゲルカラムで精製し表題化合物0.62g  
を得た。【0057】NMR  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 0.54(3H, s), 0.77(3H,  
d, J=6.6Hz), 0.78(3H, d, J=6.8Hz), 0.86(3H, d, J=  
6.8Hz), 0.92(3H, d, J=6.1Hz), 2.58(1H, m), 2.83(1  
H, m), 3.95(1H, m), 4.82(1H, m), 5.05(1H, m), 6.03  
および 6.24(2H, ABq, J=11.2Hz)【0058】(4) 1 $\alpha$ -ヒドロキシビタミンD<sub>4</sub> 3  
 $\beta$ -アセテート (XIII)ビタミンD<sub>4</sub> (XVII) 0.62gをピリジン10mlに溶解  
し塩化p-トルエンスルホニル2.0gを加えて17時  
間撹拌した。反応液を冷却し水を加え常法に従って処理  
し粗トシル体0.9gを得た。粗トシル体0.9gをメタ  
ノール100mlに溶解し炭酸水素ナトリウム3gを加え

還流下5時間反応させた。メタノールを留去し、水、酢酸エチルを加え抽出し溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムで精製し3,5-シクロピタミンD<sub>4</sub> (XIX) 0.64 gを得た。塩化メチレン30mlに二酸化セレン0.18 g及び3.0 M t-ブチルヒドロペルオキシドの2,2,4-トリメチルペンタン溶液1.8mlを加え1時間攪拌した。5℃でシクロ体0.64 gの塩化メチレン溶液を加え0.75時間攪拌し、10%水酸化ナトリウム水溶液50mlを加え反応を停止させ、塩化メチレン層を分離し濃縮した。残留物をシリカゲルカラムで精製し1-ヒドロキシ-3,5-シクロピタミンD<sub>4</sub> (XXI) 0.38 gを得た。これを酢酸10mlに溶解し55℃で15分間反応させた。反応液を炭酸水素ナトリウム水に注ぎ酢酸エチルで抽出し溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムで精製し表題化合物0.16 gを得た。このカラム精製で前流出物に1β-ヒドロキシピタミンD<sub>4</sub> 3β-アセテート30mg及び後流出物に1α-ヒドロキシ-5,6-トランスピタミンD<sub>4</sub> 3β-アセテート80mgを分離することができた。

【0059】1α-ヒドロキシピタミンD<sub>4</sub> 3β-アセテート (XXIII)  
NMR δ (CDCl<sub>3</sub>): 0.54(3H, s), 0.78(3H, d, J=6.4Hz), 0.79(3H, d, J=6.8Hz), 0.86(3H, d, J=6.8Hz), 0.93(3H, d, J=6.4Hz), 2.41(1H, dd, J=13.7Hzおよび6.4Hz), 2.59(1H, dd, J=14.2Hzおよび3.4Hz), 2.81(1H, m), 4.40(1H, m), 5.02(1H, s), 5.21(1H, s), 5.35(1H, s), 6.03および6.34(2H, ABq, J=11.3Hz)

【0060】1β-ヒドロキシピタミンD<sub>4</sub> 3β-アセテート  
NMR δ (CDCl<sub>3</sub>): 0.53(3H, s), 0.78(3H, d, J=6.8Hz), 0.79(3H, d, J=6.8Hz), 0.86(3H, d, J=6.8Hz), 0.92(3H, d, J=5.9Hz), 2.61(1H, m), 2.81(1H, m), 4.17(1H, m), 4.98(1H, m), 5.01(1H, s), 5.36(1H, s), 6.00および6.38(2H, ABq, J=11.2Hz)

【0061】1α-ヒドロキシ-5,6-トランスピタミンD<sub>4</sub> 3β-アセテート  
NMR δ (CDCl<sub>3</sub>): 0.54(3H, s), 0.78(3H, d, J=6.8Hz), 0.79(3H, d, J=6.8Hz), 0.86(3H, d, J=6.8Hz), 0.93(3H, d, J=5.9Hz), 2.49(1H, dd, J=14.2Hz および 7.3Hz), 2.74(1H, m), 2.85(1H, m), 4.48(1H, m), 4.99(1H, s), 5.13(1H, s), 5.25(1H, m), 5.81 および 6.57(2

H, ABq, J=11.2Hz)

【0062】(5) 1α-ヒドロキシピタミンD<sub>4</sub> (I)

1α-ヒドロキシピタミンD<sub>4</sub> 3β-アセテート (XXII) 0.16 gに10%エタノール性KOH 5mlを加え0.5時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。溶媒を留去した残留物をシリカゲルカラムで精製し表題化合物0.09 gを得た。

【0063】融点148~149° (エーテル-ヘキサン)

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> +56.0 (c=0.25, EtOH)  
NMR δ (CDCl<sub>3</sub>): 0.54(3H, s), 0.78(3H, d, J=6.8Hz), 0.79(3H, d, J=6.8Hz), 0.86(3H, d, J=6.8Hz), 0.92(3H, d, J=6.4Hz), 2.32(1H, dd, J=13.4Hzおよび6.5Hz), 2.66(1H, m), 2.83(1H, m), 4.23(1H, m), 4.43(1H, m), 5.01(1H, s), 5.33(1H, s), 6.02および6.38(2H, ABq, J=11.2Hz)

MS m/z (相対強度, %) 415(M<sup>+</sup>+1, 30), 414(M<sup>+</sup>, 100), 396(61), 378(37), 326(16), 287(48), 269(43), 251(31), 174(62)

#### 【0064】実施例3

この実施例は既知の1α-ヒドロキシピタミンD<sub>3</sub>と比較した場合、本発明の1α-ヒドロキシピタミンD<sub>4</sub>および1α-ヒドロキシピタミンD<sub>4</sub>が著しい骨量改善作用を示すが、血中カルシウム量は増大させないものであることを示すものである。

【0065】すなわち、ウィスター系メスラット(9週令)に両側卵巣摘出手術(OVX)及び右側座骨神経切断手術(NX)またはSham手術を施した。手術後6週間1α-ヒドロキシピタミンD<sub>3</sub>、1α-ヒドロキシピタミンD<sub>4</sub>および1α-ヒドロキシピタミンD<sub>4</sub>の夫々を0.5%エタノール-プロピレングリコールに溶解して投与(5日/週)した。

【0066】対照群及びSham手術群のラットにはビヒクルのみを投与した。最終投与の翌日にラットを解剖し、右大腿骨の灰分重量について分析を行った(ラットには実験期間を通じて1.17%カルシウムを含む通常飼料を自由に摂取させた)。結果を表1にまとめた。

【0067】

【表1】



25

26

化 合 物	投与量 ( $\mu\text{g/kg/日}$ )	ラット数	灰分重量/体積 ( $\text{mg/mm}^3$ )	血中カルシウム ( $\text{mg/dl}$ )
Sham	—	8	$0.651 \pm 0.009$	$10.8 \pm 0.2$
対照群	—	8	$0.539 \pm 0.003$	$10.4 \pm 0.1$
$1\alpha\text{-OH-D}_3$	0.02	8	$0.556 \pm 0.005$	$10.8 \pm 0.1$
	0.1	8	$0.545 \pm 0.007$	$11.0 \pm 0.1$
	0.5	8	$0.560 \pm 0.006$	$12.4 \pm 0.2$
$1\alpha\text{-OH-D}_7$	0.5	8	$0.581 \pm 0.004$	$10.5 \pm 0.1$
	2.5	8	$0.585 \pm 0.007$	$10.7 \pm 0.3$
	12.5	8	$0.589 \pm 0.004$	$10.9 \pm 0.5$
$1\alpha\text{-OH-D}_4$	0.5	8	$0.576 \pm 0.006$	$10.5 \pm 0.2$
	2.5	8	$0.583 \pm 0.003$	$11.0 \pm 0.4$

## 【0068】実施例4

経口投与可能な $1\alpha$ -ヒドロキシビタミン $\text{D}_7$ 組成物  
 $1\alpha$ -ヒドロキシビタミン $\text{D}_7$  10mgを中鎖脂肪酸トリ  
グリセライド (MCT) 1リットルに加えて攪拌し、均  
一の溶液を得た。10 $\mu\text{g/ml}$ の $1\alpha$ -ヒドロキシビタ

ミン $\text{D}_7$ 濃度の溶液が得られた。得られたこの溶液の $1/5$   
ml分量を慣用の技術によってゼラチン中に封入した。1  
 $\alpha$ -ヒドロキシビタミン $\text{D}_7$  20 $\mu\text{g/ml}$ の量で含有す  
る溶液の各々からも上記の方法により同様にカプセルが  
調製された。

## 【手続補正書】

【提出日】平成5年1月18日

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0028

【補正方法】変更

【補正内容】

\* 【0028】この製剤は、好ましくは単位投与形態のも  
のとして製造されるが、各単位には0.01~50 $\mu$   
g、好ましくは0.05~10 $\mu\text{g}$ の $1\alpha$ -ヒドロキシ  
ビタミン $\text{D}_7$ または $1\alpha$ -ヒドロキシビタミン $\text{D}_4$ 化合物  
が含有されるものとして調製される。

\*

## 【手続補正書】

【提出日】平成5年1月20日

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0019

【補正方法】変更

【補正内容】

※ 【0019】本発明の式(V)で示される22-ヨード  
体を出発原料として式(I)又は(II)で示される本発  
明の化合物、 $1\alpha$ -ヒドロキシビタミン $\text{D}_7$ 又は $1\alpha$ -  
ヒドロキシビタミン $\text{D}_4$ を得るまでの合成経路を次の反  
応スキームIIに例示する。

※

## 【手続補正書】

【提出日】平成5年3月2日

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0038

【補正方法】変更

【補正内容】

## 【0038】実施例1

 $1\alpha$ -ヒドロキシビタミン $\text{D}_7$  (I) の合成

(1) (24R)-5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ -(4-フェニル-1,  
2-ウラゾロ)-6-エルゴステン-3 $\beta$ -オール (XI  
I)

(3S)-2,3-ジメチルブチルフェニルスルホン (V)

1) 7.4 gを無水THF 50 mlに溶解後-20℃に冷却し1.65規定n-ブチルリチウム20 mlを滴下し1時間攪拌した。1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン15 mlを加え、22-ヨード-5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ -(4-フェニル-1,2-ウラゾロ)-23,24-ジノル-6-コレン-3 $\beta$ -オール3-t-ブチルジメチルシリルエーテル(V) 18.2 gの無水THF溶液を滴下し室温で2時間反応させた。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液及び酢酸エチルを加え抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥後溶媒を留去し粗生成物(VIII) 24.8 gを得た。これをメタノール-クロロホルム(5:3) 800 mlに溶解しp-トルエンスルホン酸一水和物0.5

gを加え室温で1時間攪拌した。炭酸カリウムを加え上清を濃縮し、水を加え酢酸エチルで抽出し溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムで精製し23-フェニルスルホニル体(X) 18.7 gを得た。23-フェニルスルホニル体18.7 gをメタノール500 mlに溶解し、リン酸水素二ナトリウム10 g及び5%ナトリウムアマルガム100 gを加え室温で攪拌した。17時間後遊離した水銀を除きメタノール溶液を濃縮し水及びクロロホルムを加え抽出し、クロロホルム層を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムで精製し表題化合物(XII) 9.5 gを得た。